

⑫

**DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

⑲ Numéro de dépôt: 86401917.9

⑤① Int. Cl.<sup>4</sup>: **A 61 K 31/415**

⑳ Date de dépôt: 01.09.86

③① Priorité: 02.09.85 FR 8513024

④③ Date de publication de la demande:  
11.03.87 Bulletin 87/11

⑥④ Etats contractants désignés:  
BE CH DE FR GB IT LI LU

⑦① Demandeur: **INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE  
LA RECHERCHE MEDICALE**  
101, rue de Tolbiac  
F-75654 Paris Cedex 13(FR)

⑦② Inventeur: **Arrang, Jean-Michel** Bâtiment 11  
Rés. du Château Courcelles 160 Av. du Gal Leclerc  
F-91190 Gif/Yvette(FR)

⑦② Inventeur: **Garbarg, Monique**  
10 rue Théodore de Banville  
F-75017 Paris(FR)

⑦② Inventeur: **Schunack, Walter** Freie Univ. Berlin (FB Pharm.)  
Königin-Luise-Strasse 2+4  
D-1000 Berlin 33(DE)

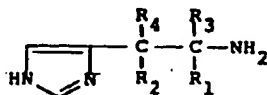
⑦② Inventeur: **Schwartz, Jean-Charles**  
9 Villa Seurat  
F-75014 Paris(FR)

⑦② Inventeur: **Lipp, Ralph** Ortwin Institut für Pharmazie  
Königin-Luise-Strasse 2+4  
D-1000 Berlin 33(DE)

⑦④ Mandataire: **Monchery, Michel et al.**  
c/o Cabinet Lavoix 2 Place d'Estienne d'Orves  
F-75441 Paris Cedex 09(FR)

⑤④ Composition pharmaceutique contenant des dérivés de l'histamine.

⑤⑦ L'invention concerne l'application thérapeutique de dérivés de l'histamine répondant à la formule



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>4</sub> désignent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, ou bien R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, pris ensemble, forment un groupe méthylène, et R<sub>3</sub> désigne un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ou carboxy, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> ne pouvant désigner simultanément l'hydrogène.

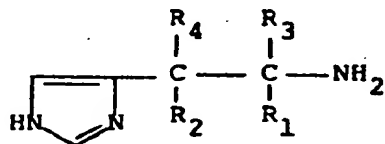
## Composition pharmaceutique contenant des dérivés de l'histamine.

La présente invention concerne l'application thérapeutique de dérivés de l'histamine, notamment de l' $\alpha$ -méthyl histamine et de son stéréoisomère R, de pouvoir rotatoire lévogyre et dont la configuration correspond à celle de la L-histidine.

Les deux stéréoisomères de l' $\alpha$ -méthylhistamine ont été préparés antérieurement comme analogues de l'histamine mais leur étude pharmacologique n'avait permis de montrer qu'une activité histaminique très faible, voisine pour les deux stéréoisomères, sur les récepteurs  $H_1$  et  $H_2$ , seuls connus à l'époque, (Gerhard et Schunack, Arc. Pharm. (Weinheim) 1980, 313, 709). Cette observation conduisait à écarter ce produit d'une étude pharmacologique approfondie et de toute application thérapeutique.

Or, nous venons de découvrir les propriétés agonistes puissantes et hautement stéréosélectives de l' $\alpha$ -méthylhistamine sur une nouvelle classe de récepteurs (récepteurs  $H_3$ ). La stimulation des récepteurs  $H_3$  induit principalement une inhibition de la synthèse et de la libération de l'histamine (ARRANG et coll., Nature, 1983, 302, 832; Neuroscience, 1985, 15, 553; Frontiers in Histamine Research, C.R. Ganellin & J.C. SCHWARTZ eds, Pergamon Press, 1985, p. 143). Ces propriétés ont été retrouvées chez quelques composés de structure proche connus dans la littérature.

L'invention concerne donc une composition pharmaceutique contenant un dérivé de l'histamine répondant à la formule



I

dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_4$  désignent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, ou bien  $R_1$  et  $R_2$ , pris ensemble, forment un groupe méthylène, et  $R_3$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ou carboxy, sous réserve que,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  ne désignent pas simultanément l'hydrogène, et un véhicule ou excipient pharmaceutiquement acceptable.

L'invention concerne plus particulièrement les exemples de composés suivants :

1.  $\alpha$ -méthylhistamine ou 4-(2-aminopropyl)-imidazole et ses stéréoisomères R(-) et S(+); (I :  $R_1 = CH_3$ ;  $R_2 = R_3 = R_4 = H$ ); cf. référ. ci-dessus.
2.  $\alpha, \alpha$ -diméthylhistamine ou 4-(2-méthyl 2-amino propyl)-imidazole (I :  $R_1 = R_3 = CH_3$ ;  $R_2 = R_4 = H$ ); décrite par Schunack, Joint Meeting of the American chemical Society, Div. of Med. Chem, and the American Society for pharmacology and experimental therapeutic, Boston, USA, Aug. 18-22, 1985.
3.  $\beta$ -méthylhistamine ou 4-(1-méthyl 2-amino propyl)-imidazole et ses stéréoisomères (I :  $R_2 = CH_3$ ;  $R_1 = R_3 = R_4 = H$ ) décrite par Ganellin et al. dans J. Med. Chem. 1973, 16, 616 (sous forme racémique) et par Schunack et al. dans Frontiers in histamine research, C.R. Ganellin et J.C. Schwartz eds, Pergamon Press, 1985, p. 39 (sous forme de stéréoisomères).
4.  $\beta, \beta$ -diméthylhistamine ou 4-(1,1-diméthyl 2-amino propyl)-imidazole (I :  $R_1 = R_3 = H$ ;  $R_2 = R_4 = CH_3$ ), décrite par Dwart et al., J. Med. chem. 1976, 19, 923.
5. 2-(4-imidazolyl)-cyclopropylamine (I :  $R_1 R_2 = CH_2$ ;  $R_3 = R_4 = H$ ), décrite par Burger et al. J. Med. Chem. 1970, 13, 33.
6.  $\alpha$ -méthylhistidine et ses stéréoisomères (I :  $R_1 = CH_3$ ;  $R_2 = COOH$ ;  $R_3 = R_4 = H$ ), décrite par B. Robinson et T.M. Shepherd J. Ch m. Soc. 1961, 5037-8.

## 3.

## Etude pharmacologique:

L'effet des dérivés de l'histamine selon l'invention a été étudié sur les autorécepteurs  $H_3$  contrôlant la libération de l'histamine- $^3H$  induite par dépolarisation de coupes de cerveau de rat, selon le procédé décrit par Arrang. & coll. (Nature, 1983, 302, 832-837). Les dérivés se comportent comme des agonistes complets des récepteurs  $H_3$  et produisent une inhibition maximale de libération, identique à celle induite par l'histamine (environ 60%). La concentration efficace 50% de l'isomère R(-) de l' $\alpha$ -méthylhistamine est de  $2 \pm 1$  nM, ce qui correspond à une activité relative à l'histamine ( $CE_{50} = 60 \pm 10$  nM) d'environ 3 000 % ; par contre, l'isomère S (+) a une  $CE_{50}$  de  $700 \pm 300$  nM et une activité relative à l'histamine de 9% (facteur de stéréosélectivité 350).

L'effet de l' $\alpha$ -méthylhistamine, comme celui de l'histamine, est reversé par divers antagonistes  $H_3$ , tels que l'impromidine (voir tableau 2 ci-après).

Par contre, les dérivés selon l'invention et notamment les deux isomères de l' $\alpha$ -méthylhistamine sont très peu actifs sur les récepteurs  $H_1$  et  $H_2$ , sur lesquels leur activité relative à l'histamine est de 0,5 à 2% (SCHUNACK & al, Frontiers in Histamine Research, C.R. Ganellin et J.C. Schwartz eds, Pergamon Press, 1985, 39). Etant donnée la plus grande sensibilité des récepteurs  $H_3$  aux agonistes, il en résulte que l'isomère R stimule ces derniers à des concentrations environ 10.000 à 100.000 fois plus faibles que celles auxquelles il stimule les récepteurs  $H_1$  et  $H_2$ . Il constitue donc le premier agoniste hautement sélectif des récepteurs  $H_3$ . Les résultats sont rassemblés dans le tableau 1 ci-dessous.

TABLEAU 1

Inhibition de la libération d'histamine-<sup>3</sup>H, à partir de coupes de cortex cérébral de rat.

Exemple	CE <sub>50</sub> (nM)	Activité relative à l'histamine (=100) récepteurs H <sub>3</sub> récepteurs H <sub>1</sub> /H <sub>2</sub>	
1 (R)	2 ± 1	3000	0,5 - 1
1 (S)	700 ± 300	9	0,5 - 2
2	20 ± 10	300	<1
3 (R,S)	20 ± 5	300	<1
4	50 ± 20	120	<0,1
5	10 ± 5	600	<1
6 (R, S)	2000 ± 1000	3	0

TABLEAU 2

Inhibition par l' $\alpha$ -méthylhistamine de la libération d'histamine-<sup>3</sup>H, à partir de coupes de cortex cérébral de rat.

Conditions	Libération d'histamine- <sup>3</sup> H induite par 30 mM K <sup>+</sup> (% du total)
Témoins	16 ± 1
(R)- $\alpha$ -méthylhistamine (100 nM)	6 ± 1 * (-63%)
(R)- $\alpha$ -méthylhistamine (100 nM)	14 ± 2 N.S.
+ impromidine (100 $\mu$ M)	

\* P < 0,01

N.S. non significatif

## 5.

L'effet de l'  $\alpha$ -méthylhistamine a aussi été étudié sur les autorécepteurs  $H_3$  contrôlant la synthèse de l'histamine dans des coupes de cerveau de rat, selon ARRANG et coll., 1985, in *Frontiers in Histamine Research*, C.R. Ganellin et J.C. Schwartz eds, Pergamon Press, p. 143). L'  $\alpha$ -méthylhistamine induit la même inhibition maximale que l'histamine (environ 70%) de la stimulation par le potassium de la synthèse d'histamine- $^3H$ , avec une activité relative du même ordre que dans le modèle de libération. Son effet est réversé de façon compétitive par les antagonistes  $H_3$ , tels que le burimamide (voir Tableau 3 ci-après).

L'  $\alpha$ -méthylhistamine inhibe également la synthèse d'histamine dans des coupes de cortex cérébral humain et d'hypothalamus postérieur de rat (corps mamilaires) par stimulation des récepteurs  $H_3$ .

TABLEAU 3

Inhibition par l'  $\alpha$ -méthylhistamine de la stimulation de synthèse d'histamine- $^3H$ , induite par le potassium dans des coupes de cortex cérébral de rat.

Conditions	Stimulation de synthèse d'histamine- $^3H$ induite par 30 mM $K^+$ (%)		
Témoins	85	$\pm$ 4	
(R,S)- $\alpha$ -méthylhistamine (100 nM)	40	$\pm$ 4	* (-53%)
(R,S)- $\alpha$ -méthylhistamine (100 nM)	90	$\pm$ 5	N.S.
+ burimamide (10 $\mu$ M)			

\*  $p < 0,01$

N.S. non significatif

## 6.

Pour étudier in vivo l'effet de la (R)- $\alpha$ -méthylhistamine sur la synthèse d'histamine, le procédé de VERDIERE et coll. (Brain Research, 1977, 129, 107) a été utilisé avec de légères modifications.

- 5 Les rats reçoivent 200  $\mu$ Ci de L-histidine- $^3\text{H}$  (i.v.) et l'histamine- $^3\text{H}$  synthétisée est mesurée 10 minutes plus tard (voir Tableau 4 ci-après).

- 10 L'administration simultanée de (R)- $\alpha$ -méthylhistamine (10 mg/kg) réduit significativement la synthèse d'histamine- $^3\text{H}$  dans le cerveau et aussi dans les tissus périphériques étudiés. Cet effet étant complètement reversé par un antagoniste des récepteurs  $\text{H}_3$ , il résulte d'une stimulation de ces récepteurs.

- 15 Ainsi les dérivés de l'invention inhibent puissamment la libération et la synthèse d'histamine, en stimulant les récepteurs  $\text{H}_3$  de manière très sélective. A ce titre; ils sont susceptibles de diminuer les transmissions histaminergiques dans le tube digestif, les systèmes nerveux, cardiovasculaire et immunitaire. Ils sont donc utilisables en thérapeutique comme médicament à effets sédatif, régulateur du sommeil, anticonvulsivant, régulateur des sécrétions hypothalamo-hypophysaires, antidépresseur, modulateur de la circulation cérébrale, etc...
- 20

- 25 Par ailleurs une inhibition de la libération des messagers de l'inflammation dans diverses affections allergiques (ex. : asthme) est attendue de la stimulation des récepteurs  $\text{H}_3$  du poumon, par exemple.

- 30 En gastro entérologie, l'inhibition de libération d'histamine gastrique est susceptible d'exercer des effets anti-sécrétoire et anti-ulcéreux. Une modification de libération des messagers des réponses immunitaires est susceptible de moduler ces dernières.

- 35 En raison de ces propriétés originales et inattendues les dérivés de l'invention et en particulier l'  $\alpha$ -méthylhistamine, principalement sous la

forme de son stéréoisomère R, peuvent constituer le principe actif de compositions pharmaceutiques comportant également un véhicule ou excipient pharmaceutiquement acceptable.

5 leur mode d'action, leurs divers effets pharmacologiques et leur faible toxicité chez l'animal laissent prévoir des applications en médecine humaine et vétérinaire à des doses de l'ordre de 0,1 à 10 mg/kg, notamment par voie orale et parentérale.

10 Ils peuvent être présentés notamment sous forme de comprimés, dragées, gélules, aérosols, solutés injectables, ou suppositoires.

TABLEAU 4

Inhibition par la (R)  $\alpha$ -méthylhistamine de la synthèse d'histamine- $^3\text{H}$  chez le rat in vivo.

Tissu	Histamine- $^3\text{H}$ (% de la radio-activité totale $\times 10^{-3}$ )		Variation (%)
	Témoins	Traités	
Cortex cérébral	96 $\pm$ 6	53 $\pm$ 6	- 45 **
Hypothalamus	272 $\pm$ 11	185 $\pm$ 32	- 32 **
Poumons	138 $\pm$ 10	94 $\pm$ 10	- 32 *
Rate	60 $\pm$ 8	42 $\pm$ 5	- 30 *
Reins	53 $\pm$ 4	37 $\pm$ 5	- 30 *

\*  $p < 0,05$

\*\*  $p < 0,01$

Les animaux (6-13) ont reçu une injection intraveineuse de 200  $\mu\text{Ci}$  de L-histidine- $^3\text{H}$  seule (témoins) ou avec de la (R)  $\alpha$ -méthylhistamine -10 mg/kg (traités) et ont été sacrifiés 10 minutes plus tard.

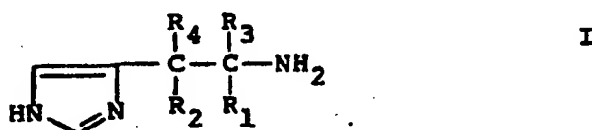
L'histamine- $^3\text{H}$  extraite des tissus par  $\text{HClO}_4$  a été isolée.



8.

REVENDICATIONS

1 - Composition pharmaceutique contenant un dérivé de l'histamine répondant à la formule



10 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_4$  désignent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, ou bien  $R_1$  et  $R_2$ , pris ensemble, forment un groupe méthylène et  $R_3$  désigne un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ou carboxy, sous réserve que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  ne désignent pas simultanément l'hydrogène, et un véhicule ou excipient pharmaceutiquement acceptable.

15 2 - Composition pharmaceutique contenant de l' $\alpha$ -méthylhistamine et un véhicule ou excipient pharmaceutiquement acceptable.

20 3 - Composition pharmaceutique contenant de la (R)- $\alpha$ -méthylhistamine et un véhicule ou excipient pharmaceutiquement acceptable.

4 - Médicament, notamment à effet stimulateur des récepteurs  $H_3$ , consistant en  $\alpha$ -méthylhistamine ou son isomère R.

25 5 - Utilisation d'un dérivé de formule I selon la revendication 1 pour la fabrication d'un médicament inhibiteur de la synthèse de l'histamine, notamment à effets sédatif, régulateur du sommeil, anticonvulsivant, antidépresseur, antiallergique, anti-sécrétoire ou anti-ulcéreux.